

探秘癌症基因“沉默”机制

斑马鱼研究揭示表观遗传学如何调控生物进化

■本报记者 唐凤

一项新研究显示，一种已经保存了4亿多年的表观遗传变化，可以使人类发育后期与癌症相关的一些基因失去活性。表观遗传变化是由DNA控制的一种形式。相关论文近日发表在《自然—通讯》上。

人类某些癌症的基因也存在于斑马鱼体内，但在受精后几小时内就会“沉默”下来。这项研究为人们了解表观遗传学如何在进化历史上调控基因提供了新线索。它还揭示了斑马鱼和人类胚胎中表观基因组“自我重置”的显著差异，并将指导未来表观遗传研究。

领导这项研究的澳大利亚悉尼加文医学研究所发育表观基因组学实验室负责人Ozren Bogdanovic说：“我们已经证明，人类保存下了能关闭与人类癌症相关基因的胚胎事件。这很有趣，虽然我们还不知道为什么会这样，但它表明保持这些基因沉默对人类健康有多重要。”

意想不到的“亲属”

乍一看，人类和斑马鱼（一种原产于南亚的鱼类）似乎没有什么关联，但事实上，两者共同的进化祖先可以追溯到4亿多年前。

从遗传学角度而言，斑马鱼和人类并没有什么不同——共享了大约87%的基因。斑马鱼是开展生命科学、健康科学、环境科学研究的重要模式动物，有“水中小白鼠”之称。

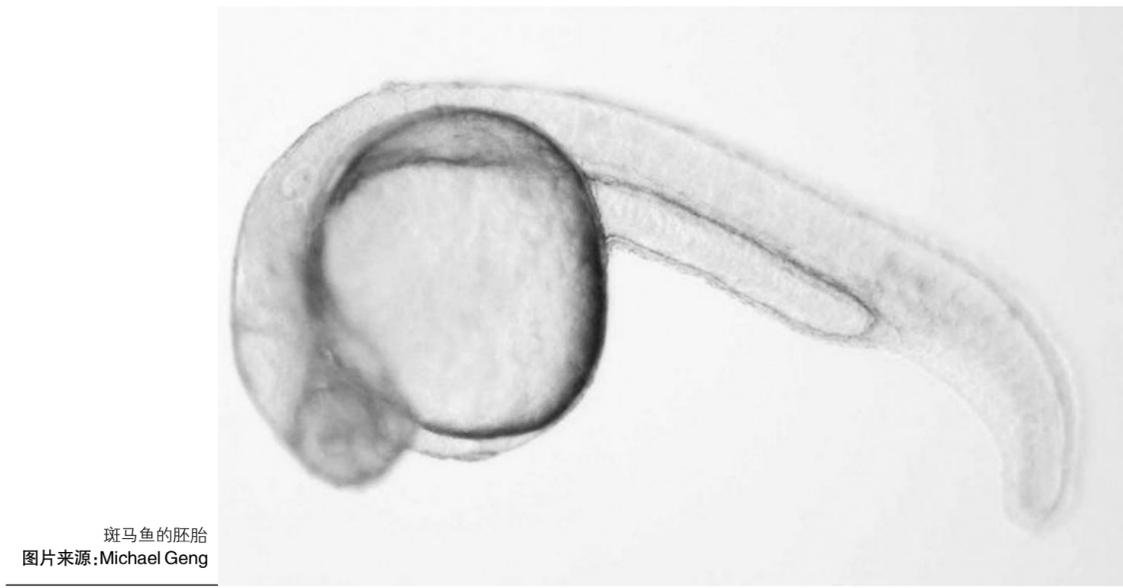
中科院华南植物园研究员陈峰在接受《中国科学报》采访时曾指出，斑马鱼具有繁殖能力强、体外受精和发育、胚胎透明、性成熟周期短、个体小易养殖等特点，使其成为功能基因组时代生命科学研究的重要模式脊椎动物之一。

Bogdanovic团队的研究始于DNA“读取”——他们着手对胚胎发育过程中表观遗传变化的保持进行了研究，这些表观遗传变化控制了DNA“读取”方式。

基因在一定程度上受甲基化控制，甲基化是DNA上的标记，阻止基因被读取。“人体的每一种细胞类型，包括精子和卵子，都有一种独特的DNA甲基化标记模式——DNA上的化学标签可以调节基因活动。”Bogdanovic说。

甲基是由一个碳原子和3个氢原子结合而成的。DNA甲基化涉及甲基修饰DNA分子。作为一种最基本的表观遗传学现象，DNA甲基化即在基因的DNA序列不发生改变的情况下，基因表达发生了改变，是正常发育过程所必需的，但与包括肿瘤发生发展在内的许多重要病理生理过程也密切相关。

在受精后的第一周，人类和其他哺乳动物会“重置”它们的DNA甲基化模式，让胚



斑马鱼的胚胎
图片来源: Michael Geng

胎发育并分化成不同的细胞类型。另一波DNA甲基化重置发生在胚胎的原始生殖细胞——精子和卵细胞的前体，时间是在人类胚胎发育的第三和第七周之间。然而，到目前为止，表观遗传重置的原则是否在所有脊椎动物中都是在进化上保守的仍然是个谜。

斑马鱼基因的“父亲形象”

研究人员首先从斑马鱼胚胎中分离出原始生殖细胞（精子和卵子的前体细胞），并生成了全基因组甲基化测序（WGBS）数据——细胞中所有DNA甲基化的快照。

研究小组随后发现了哺乳动物和斑马鱼胚胎DNA甲基化的基本差异。

在人类身上，当卵子受精时，这些DNA甲基化标签大多会被“清洗干净”，然后再次逐渐甲基化，以确保胚胎能够正常发育。相反，斑马鱼胚胎保留了父亲的甲基模式。

在这项研究中，Bogdanovic团队还发现斑马鱼的原始生殖细胞也不会重置它们的甲基化模式，而是继承了父亲的DNA甲基化模式。

这与哺乳动物形成了鲜明对比——哺乳动物原始生殖细胞的DNA甲基化标签会被第二次“扫描清洗”。研究人员表示，这一发现揭示了生殖系统发育的分子原理，并强调斑

马鱼是一个有用的实验模型，可研究表观遗传特征是如何代代相传的。

此外，研究人员还筛选了DNA在斑马鱼胚胎发育的4个阶段是如何甲基化的。他们发现有68个基因在胚胎发育早期，即受精后24小时内被甲基化并关闭。

该论文第一作者Ksenia Skvortsova说：“有趣的是，这些基因中的大多数都属于一组叫做睾丸癌抗原（CTA）的基因。我们的研究表明，这些基因是最早在斑马鱼和哺乳动物中被‘沉默’或DNA甲基化靶向的基因。”

古老机制的新见解

CTA的编码基因只在男性睾丸中活跃，且在人类所有其他组织中都是关闭的。由于未知原因，CTA基因在一些癌症中被再次激活，比如黑色素瘤。

“哺乳动物和鱼类在胚胎发育方面有非常不同的策略。”Bogdanovic说，“但尽管有这些策略，它们对CTA基因的控制似乎在进化过程中都是守恒的。”

此外，DNA甲基化标记作为一种全新的微检测方式，只需检测少量组织即可获得足量的DNA用于分析，并能有效识别结肠癌、肺癌、乳腺癌和肝癌等肿瘤。

美国加州大学圣迭戈分校等机构研究人员发现，利用特定位点DNA甲基化水平的

差异，在3个数据库中区分正常组织和肿瘤组织的准确率超过95%，与传统的诊断方法相当，但样本仅需少量，且过程更加简单快捷。

此外，北京燕化医院肿瘤科技术主任、中国抗癌学会北京分会会员李定纲告诉记者，“癌症从基因突变到失控形成肿瘤，出现临床症状一般有着较长的演变过程。”因此，对于癌症治疗，还应注意早期筛查。

“但这只是二级预防，一级预防是病因预防，包括免疫预防接种等。”李定纲说。病因预防是针对致病因素的预防措施，分为针对环境的措施和针对机体的措施。这一阶段疾病并未发生，但某些危险因素已经存在，如病原体的感染、精神过度紧张、营养不良等。“这些都会造成疾病发生的危险性提高，而这一阶段的危险因素，有些是可以改变的，如抗感染、心理调整、加强营养等，此阶段可称为易感期。”

无论如何，斑马鱼研究为了解人类进化提供了新线索，并可能对人类健康的未来产生潜在影响。科学家开始研究以CTA为靶点的药物治疗癌症的潜在效用。“目前的研究提供了更多证据，说明CTA的重要性，以及它们在进化过程中受到了多么严格的控制。”Bogdanovic说。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10895-6>

科学线人

全球科技政策新闻与解析

各国公民和组织提出多起气候诉讼



2015年，一名巴基斯坦农民起诉政府未能执行气候政策。
图片来源: Muhammed Muheisen

一项分析显示，针对气候变化，公民个人和民间组织已经在全球至少28个国家发起了超过1300项诉讼。

在1990年至2019年5月的1328项诉讼中，超过3/4都发生在美国。但报告作者发现，诸如巴基斯坦和乌干达这样的中低收入国家所占的诉讼比例也在上升，且绝大部分诉讼都在2006年后发起。

这其中针对政府和企业的案例，也包含诸如欧盟司法法庭和联合国人权委员会等国际法院和机构登记在册的案件。

大部分诉讼都是针对政府的，旨在支持并巩固抵抗全球变暖的行动。许多案例都寻求强化气候政策。比如2015年在荷兰发生的里程碑式的案件，最终法院判决支持公民的提议。

其他人则呼吁现有的气候政策应得到切实执行。在另一项2015年的诉讼中，一名巴基斯坦农民以未能执行2012年制定的气候政策为由起诉该国政府。

但报告发现，也有少数诉讼是为了削弱人们针对气候变化做出的努力的。

这份来自英国伦敦经济与政治科学学院Grantham气候变化与环境研究机构的分析发现，越来越多的案件将气候变化“归因科学”，旨在建立人类引发的气候变化与极端天气事件之间的因果关联。

(程唯珈)

马普学会生物学家在学术会议期间死亡



希希腊克里特岛

发育生物学家Suzanne Eaton是德国马普学会的一个研究小组组长，她在希腊克里特岛参加昆虫激素学术会议期间突然失踪，5天后被希腊警方发现死亡。

参加会议的70名成员也参加了搜寻工作。7月8日晚警方发现了Eaton。她的尸体是在距会议地点克里特岛东正教学院10公里的一个洞穴中被发现的。克里特岛东正教学院位于克里特岛西北部的沿海村庄科林巴里。

7月10日，希腊警方在德累斯顿开启了凶杀案调查。

现年59岁的Eaton来自美国，她最后一次被同事看到是在7月2日下午，当时她正在演奏学院的钢琴。她的护照、钱包和手机都在房间内，但是跑鞋没了，再加上Facebook上的搜索页面，因此她的家人认为，Eaton是演奏完钢琴后外出跑步了。

Eaton的研究方向是特定分子如何控制果蝇的胚胎发育，并计划在7月4日，也就是她失踪的两天后，主持全体学术会议。

Eaton也是德累斯顿技术大学生物技术中心的一名教授，她的丈夫是马普学会细胞生物学与遗传学研究所所长Tony Hymann，两人育有两个儿子。

7月9日，马普学会发表声明说：“Suzanne是一位杰出的、鼓舞人心的科学家，是一位慈爱的配偶和母亲，也是一名运动员，是一位真正了不起的人，深受我们所有人的爱戴。失去她让我们难以承受，我们对这一悲惨事件深感震惊和不安。”

(辛雨)

科学七日

事件

日本重启捕鲸

经过30年的停顿休整，日本于7月1日——撤出国际捕鲸委员会(IWCC)的第二天重启商业捕鲸计划。国际捕鲸委员会负责保护海洋哺乳动物并监管捕鲸活动，1985年起禁止在自然界进行非研究目的的商业捕鲸活动，日本等国家未能成功取消这一禁令。小型鲸鱼的捕杀范围包括日本的领海和专属经济区，该区域距离海岸线370公里。

美国南加州地震

当地时间7月6日，美国南加州经历了20年来的一次大地震。莫哈韦沙漠的里奇克萊斯特镇发生了7.1级大地震，据当地报告，震区已受到严重破坏，包括天然气管线断裂等。在洛杉矶地区，仍能感受到来自约200公里外的震动。地震对此前一个未发现的断层造成了破坏，可能减轻了1872年3月一次7.6级地震积压的压力，那次地震发生在如今地震震中的东北部。

研究(伦理)

学术不端

近日，一项对英国伦敦大学学院不端行为的调查显示，该国著名遗传学家大卫·拉奇曼因未能阻止研究者在其实验室内操纵研究数据，从而错误地处理其多年来共同撰写的十余篇论文。2018年，伦敦大学学院决定不对拉奇曼采取正式行动。近期，该校发布了对其不正当行为的调查和纪律听证会的详细资料，这些调查始于5年前，涵盖范围可追溯到1990年发表的论文。迄今为止，拉奇曼实验室的论文已被撤回6篇。

机构

匈牙利学术动荡

7月2日，匈牙利通过了一项富有争议



一条小须鲸在日本北海道的一艘渔船上。
图片来源: Kyodo News



6月初，人们聚集在布达佩斯，反对政府控制匈牙利科学院的法令。
图片来源: Zoltan Balogh

的法律，该法律给予政府对匈牙利科学院40多个研究所的控制权。政府表示，其目的在于让研究更具创新性。但这一做法引起了国际科学界的强烈抗议，并引发了对匈牙利学术自由的担忧。

一个月前，成千上万的反对者聚集到布达佩斯，在过去半年里，来自欧洲的数十所学院、大学和研究机构都表示支持匈牙利科学院。在7月4日的一份声明中，欧洲科学院和人文学院联合会表示，不认同匈牙利政府通过这一法律的理由。

预算缩减

美国阿拉斯加州立大学来自国家的预算支持或将削减41%。立法者已将阿拉斯加州的财政年度预算送州长批准。该州州长此前

曾削减阿拉斯加大学的预算，这项预算为26000多名学生提供服务。该决定须由阿拉斯加75%的立法者同意。如果这项决定通过，那么加上先前批准削减的500万美元预算，该校将失去超过1亿美元的预算。这项决定宣布后，该校已暂停招聘工作和访学，甚至有可能裁员并取消一些终身教职。

人物

数学先驱逝世

美国数学物理学家米切尔·费根鲍姆6月30日逝世，享年74岁。费根鲍姆是混沌理论的先驱，他发现了费根鲍姆常数。他出生于宾夕法尼亚州的费城，并在纽约洛克菲勒大学度过大部分时光。他曾获得沃尔夫奖和麦克阿瑟奖。

基因组学

非洲基因组

一家由美国和尼日利亚联合成立的基因组公司已经筹集到450万美元，用于实现其搭建世界最大非洲DNA生物库的构想，这一数据库将用于学术和商业研究。该公司创始人兼首席执行官表示，公司正与10家尼日利亚医院的医生合作，收集志愿者样本，包括癌症、心脏病、糖尿病和镰状细胞病。预期在今年年底前收集超过4万件样本。公司还与一些东非和西非国家的政府沟通，以便从当地采集生物样本。

该公司创始人表示，数据商业化的收益将用于支持相关研究，但数据不会出售给那些希望将其用于改善健康状况以外目的的企业。

(任芳言)